

간세포암종에서 방사선 치료의 최신 지견

연세대학교 의과대학 방사선 종양학과

성진실

Abstract

Recent Developments in Radiotherapy of Hepatocellular Carcinoma

Jinsil Seong, M.D.

Department of Radiation Oncology, Yonsei University Medical College, Seoul, Korea

With the accumulation of clinical experiences, the efficacy of radiotherapy has been recognized in management scheme for HCC. While hepatologists are beginning to show less reluctance for applying radiotherapy to the treatment of HCC, it is necessary that the hepatologists be informed of the rapid developments in technical strategy for radiation oncology. Recent advances in several technologies have opened a new era in radiation oncology. Modern imaging technologies can provide a 3-dimensional model of patient's anatomy, and this allows radiation oncologists to identify accurate tumor volumes as well as the tumors' relationship with the adjacent normal tissues. Moreover, the development of the computer-controlled multileaf collimator systems now enables physicians to perform precise beam shaping and to modulate the radiation dose distribution. A combination of these systems, 3-DCRT, is rapidly replacing the more conventional 2-D radiotherapy. 3-DCRT has evolved into a more sophisticated technology, intensity modulated radiotherapy (IMRT). In IMRT, with the powerful computer-aided optimization process, the radiation dose can be delivered to the target using highly complex isodose profiles. This new technology has been further developed into IGRT, which combines the CT-images scanning system and radiation equipments into one hardware package, and this system is currently ready for clinical application. In parallel with the radiation technologies described above, the strategy of stereotactic radiation has evolved from the conventional linear accelerator-based system to a gammaknife, and more recently, to a cyberknife. These systems are primarily based on the concept of radiosurgery. Currently, various radiation technologies have been adopted for the radiotherapy of HCC. In this article, each strategy will be discussed as well as the indications for radiotherapy and the radiation-related complications. (**Korean J Hepatol 2004;10:241-247**)

Key Words: Hepatocellular carcinoma, Radiotherapy

서론

간암의 치료에 방사선 치료를 적용한 임상적 경험이 축적되면서 방사선 치료법에 대한 관심이 높

아지고 있다. 과거에는 전체 간의 방사선 허용량인 30 Gy에 못 미치는 선량을 투여하여, 반응률이 30%에도 못 미치는 실망적인 치료 결과를 보였 다.^{1,2} 근자에 이르러 국소 간의 방사선 허용량은

◆ Abbreviations: HCC, hepatocellular carcinoma; ICG, indocyanine green; IMRT, intensity modulated radiotherapy; IGRT, image-guided adaptive radiotherapy; TACE, transcatheter arterial chemoembolization; 3-DCRT, 3-dimensional conformal radiotherapy
◆ 책임저자 : 성진실, 서울시 서대문구 신촌동 134 연세대학교 의과대학 방사선종양학과 (우) 120-752
Phone: 02) 361-7631; Fax: 02) 312-9033; E-mail: jsseong@yumc.yonsei.ac.kr

많은 것은 70 Gy 이상까지 조사 체적에 따라 높아질 수 있다는 점, 또한 방사선 및 항암요법의 병용 치료 결과 실질적인 종괴의 축소를 유도할 수 있다는 점 등이 알려지면서, 방사선 치료를 간암에 적용하는 것을 수용하는 분위기가 되고 있다.³⁻⁷

한편 방사선 치료는 의학 분야 중 가장 빠르게 발전하는 분야의 하나로써, 최신 영상 시스템과 컴퓨터 장비, 자동화되어 조절되는 다엽 콜리메이터 등, 기술의 발달이 빠른 속도로 임상적으로 응용이 되고 있다.⁸ 또한 치료의 기술적 준칙이 다양해지면서, 종양의 위치, 크기 등에 따라 적절한 적응증을 선택해야 하는 문제도 있다. 따라서 간 전문가들 입장에서 간암의 방사선 치료를 고려할 때, 치료의 효과뿐만 아니라 최적의 적응증, 경제적 측면 등, 방사선 치료에 대한 지식이 어느 정도는 필요하리라고 생각된다.

본 론

1. 방사선 치료 기술의 발전

방사선을 악성 종양의 치료에 응용하는 방법은 크게 원격 치료(teletherapy)와 근접 치료(brachytherapy)로 구별되며, 이 중 원격 치료 방법도 방사성 동위원소인 코발트의 감마선을 이용하는 경우와 선형가속기의 엑스선을 이용하는 경우로 나눌 수 있다. 본 논문에서 말하는 방사선 치료는 원격 치료를 의미하며, 코발트 치료는 제한점이 많아서, 구시대의 방사선 치료 기술로 남아 있을 뿐, 국내외에서 거의 사용되지 않고 있다.

현대적인 방사선 치료 기술은 3차원 입체 조형 방사선 치료(3-DCRT)의 도입으로 시작되었다고 보아도 과언이 아닐 만큼, 3-DCRT는 방사선 치료의 개념을 크게 바꾸어 놓았다.^{9,10} CT 영상을 3차원적으로 재구성하는 기술이 발달하면서 CT 모의 치료 기술(CT simulation)이 개발되었으며, 이는 환자의 전 신체에서 종양, 정상 조직 간의 해부학적인 관계를 여러 각도에서 관찰이 가능하게 하였다(그림 1). 따라서 종래의 고전적인 방사선 치료에서는 도저히 가능하지 않았던 비동일면

(non-coplanar) 방사선 조사가 가능하게 되었으며 궁극적으로 종양의 모양에 맞추어(conformal) 방사선량을 투여하는 것이 실현되었다. 특히, 선량-체적 관계를 분석하여 종양에 균일한 고선량이 투여되는 동시에 정상 조직에 최소한의 방사선을 허용하는 치료 계획을 선택하여 시행할 수 있고(그림 2), 종양의 국소 제어 확률(tumor control probability) 및 정상 조직 부작용 확률(normal tissue complication probability)의 수학적 모델을 사용하여 치료 결과 예측이 가능하게 되었다. 이 치료법에는 여러 가지 복잡한 수학적 개념의 도입이 불가피하였으며 이러한 생명수학(biostatistics) 분야의 발전은 궁극적으로 3-DCRT의 가장 진보된 형태인 세기 조절 방사선 치료(intensity modulated radiotherapy: IMRT)를 개발케 하였다.



Figure 1. Radiotherapy planning in 3-D conformal radiotherapy.

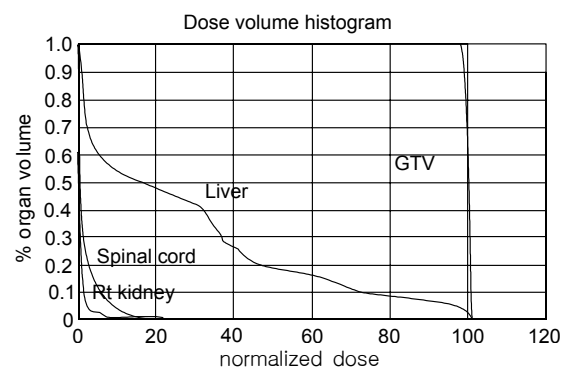


Figure 2. Dose-volume histogram in 3-D conformal radiotherapy.

IMRT는 생물리적 개념으로는 가장 진보된 형태의 치료법이다.¹¹⁻¹⁴ 이 치료 기술에서는 컴퓨터에 의해 다엽 콜리메이터가 3차원적으로 조절되어 동일한 방사선 조사면에서 다양한 세기의 방사선이 조사되는 것이 가능하다. 이는 종양의 모양에 가장 근접하게 선량 분포를 유도하는 것으로서, 예를 들면 초승달 모양의 표적 종양일 경우에도 그 모양대로 방사선의 조사가 가능하다(그림 3). 이 치료 기술의 핵심은 미리 종양 및 주변 정상 장기에 대한 허용 선량을 조건으로 설정하여 놓고 컴퓨터가 이에 가장 근접한 치료 계획을 계산해내는 이른바 역치료 계획(inverse treatment planning)이다. 조건에 맞는 계획을 컴퓨터가 제시하게 되면 처음 목표와 대비하여 평가하고 다시 조건을 수정하여 같은 과정을 반복하는 등, 수차례의 분석 평가 후에 최적 선량 계획을 선택하게 된다. IMRT는 현재의 방사선 치료 기술 중 가장 정밀한 선량 계획을 구현한다고 볼 수 있다. 그러나 정밀성에 따르는 문제점이 수반되는데, 장비 가격이 고가라는 점 이외에도 치료 계획을 수립하는데 전통적인 치료법의 10배 이상의 시간이 소요되며, 장비의 관리 및 치료 과정의 질적 수준 유지에 훈련된 고급 인력이 필요하다는 점이 있다. 또한 해당 치료 시간도 종래 치료법의 수배 이상이 소요된다. 현재 발표되는 IMRT의 임상 결과는 매우 고무적이어서, 방사선량을 올리는 만큼 종양 제어율이 비례적으로 올라가는 종양인 경우는 IMRT를 적극 추천한다. 그러나 호흡으로 인한 움직임이 많은 장기인 경우는 호흡을 제어하기에는 치료 시간이 길고, 또는 자유로운 호흡을 하면서 치료하게 되면, 정밀 방사선 조사에 따르는 정상 조직 보호라는 이득이 감쇄되므로 조심스러운 시도가 필요하다.

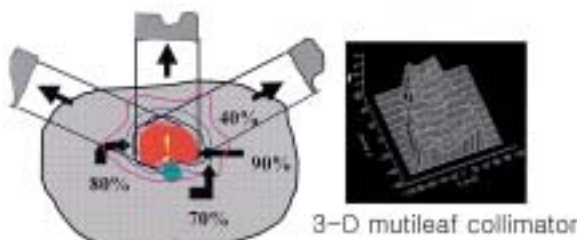


Figure 3. The concept of intensity modulated radiotherapy.

IMRT의 약점을 더욱 보완한 치료법으로서 영상 유도성 방사선 치료(image-guided adaptive radiotherapy: IGRT)가 새로이 출현하게 되었다.¹⁵ 이는 종양의 크기, 형태, 위치 등에 관하여 영상으로 검증하여 오차가 발생하였을 경우에 이를 실시간 오차 교정을 수행, 치료에 즉시 반영하는 치료법이다. CT 촬영 장치가 방사선치료기에 부착이 되어 이를 통한 영상을 이용하되, 이 때 찍는 CT는 일반적인 CT가 kilovolt 수준의 X-선을 이용하는 데 비하여 megavolt X-선으로 영상을 획득하는 것이 다르다. 대표적인 치료 기술로서 회전식 단층치료법(helical tomotherapy)을 들 수 있으며(그림 4) 국내에서도 향후 수년 내에 도입이 될 것으로 예상된다.

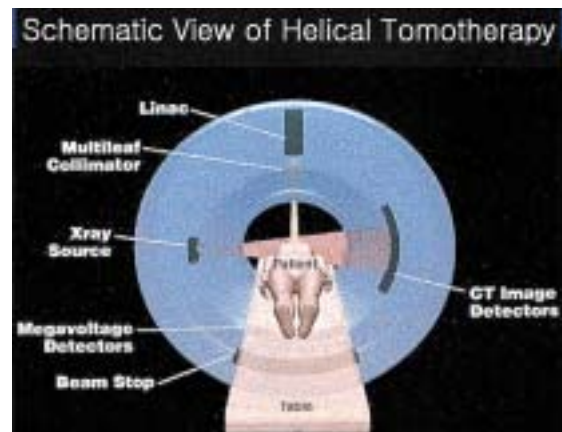


Figure 4. Helical tomotherapy.

앞서 언급한 최신 치료법들은 방사선 치료의 생물학적 근간을 이루는 분할 방사선 치료 기술이다. 분할 선량 사이사이에는 repair, reoxygenation, redistribution, repopulation 등, 이른 바 4R로 요약되는 생물학적인 현상이 나타나는데, 각각의 요소만 보면 종양의 치료에 불이익인 점도 있으나, 총체적으로는 방사선의 종양 치료 효과를 증진시키면서 정상 조직은 최대한 보호하여 치료 성과를 높이는 것이다.¹⁶ 이에 몇 가지 예외 상황이 있는데, 수술 중 방사선 치료, 방사선 수술, 그리고 기대 생존 기간이 수개월 이내인 전신 골 전이 환자의 경우 등을 들 수 있다.

수술 중 방사선 치료는 수술이라는 특수한 상황

이 고려되고, 주변의 방사선 민감 장기를 방사선 조사야로부터 직접 밀어내고 한다는 점이 단일 방사선 조사의 단점을 보완한다. 방사선 수술은 뇌종양의 치료에서 발달된 것으로서 크기가 작은 표적 종양에 정위적으로 여러 방향에서 방사선을 조사하는 방법이다. 이는 방사선 생물학적인 이점은 없는 대신, 물리적으로 거리에 따른 선량 변화가 급격하게 떨어지는 방사선이어야 한다는 조건이 필수적이다.¹⁷ 선형가속기를 이용한 방사선 수술이 먼저 시도되었다.¹⁸ 이를 보완하여 나온 치료기는 환자의 머리에 씌우는 헬멧형의 장치에 감마선을 방출하는 방사성 동위원소(코발트) 201개를 탑재한 것이다.¹⁹ 그러나 이는 하드웨어 문제로 뇌 이외의 신체 부위를 치료하는 데 한계점을 보이므로, 최근에는 사이버나이프가 개발되었다.

사이버나이프는 방사선 수술용 치료 장치로서는 가장 첨단인 것으로서 이론적으로는 5-60 mm까지 면적을 조사할 수 있는 X-선을 방출하는 선형가속기와 여섯부위의 관절로 연결된 로봇 축으로 구성되어 있다(그림 5).²⁰ 실제로는 직경 50 mm 이내의 구형 종양이 최적 적응증이 된다. 그 이상의 크기나 부정형의 종양도 이론적으로는 치료가 가능하다고는 하나 이 치료 장치에는 콜리메이터가 없으므로 원형의 방사선 조사 구역을 다수 중첩하여 치료하는 대안법은 주변의 정상 조직에 심각한 손상을 초래할 우려가 있다.



Figure 5. Cyberknife.

그 외에 양성자를 이용한 방사선 수술이 있다. 양성자는 입자 방사선이 지나는 특징적인 Bragg peak 현상이 있어서, 일정한 깊이에 최대 에너지를 투여하고 주변 장기는 보호할 수 있는 이상적인 치료법이다.²¹ 방사선을 중첩하여 일반적인 분할방사선 치료 목적으로도 사용이 가능하다. 국내에서도 2-3년 후면 임상적 응용이 가시화될 예정이다.

2. 간암의 방사선 치료의 적응증

간암에서 방사선 치료의 효과는 방사선 종양학 의사, 간 전문가 등 여러 임상가들에게 최근에 이르러서야 인정을 받기 시작하였다. 이는 적응증에 있어서도 계속해서 공감대를 찾아 나가야 하는 현실을 의미한다고 볼 수 있다. 간암의 방사선 치료에 관하여 아직 무작위 비교 연구가 없으므로, 현재로서는 공인된 국제 학술지에 게재된 자료를 통해 적응증을 제시하는 것이 적절한 것으로 생각된다.

첫째, 간종양에 대한 근치 목적의 방사선 치료이다(그림 6). 간동맥색전술(TACE), 간동맥을 통한 항암약물요법 등과 함께 복합 요법의 일환으로 방사선 치료의 역할이 보고되고 있다.^{3,4,6} 현대의 암 치료의 기본 방향이 복합 요법이므로 이러한 흐름에 동조하는 측면도 있으나, 간암을 방사선 단독으로 치료하는 것은 예상되는 부작용이 치명적일 수 있기 때문에 바람직하지 않다고 생각된다. 예외적으로 크기가 작은 단일 종양의 경우에는 방사선 단독을 고선량으로 시도해 볼 만하나, 이러한 경우는 대개 수술이나 TACE 등으로도 좋은 효과를 보기 때문에 방사선 치료의 적응증이 될지는 의문이다. 둘째, 타치료법 실패 후 구제 목적의 방사선 치료이다. 수술 후 재발된 경우, 또는 반복적인 TACE 후에 치료 실패가 온 경우에 구제적 방사선 치료의 효과가 보고되었다.⁵ 셋째, 증상 호전을 위한 완화적 방사선 치료이다. 원격 전이는 물론이고,²² 간암으로 인한 간문맥혈전증, 악성 폐쇄성 황달, 복부 임파절 전이 등에 방사선 치료가 효과가 있음이 보고되었다.²³⁻²⁵ 간문맥혈전증 및 악성 폐쇄성 황달의 치료시에는 효과를 빨리 보기 위하여 일일 치료 선량을 고선량으로 투여하는 방법도 가능하나, 방

사선 표적이 되는 체적에 위장이나 소장처럼 방사선에 극히 민감한 장기가 포함되는지 주의가 필요하다. 같은 이유로, 복부 임파절 치료시에는 가능한 한 고전적인 분할조사법이 권장된다.

방사선 치료 기술에 여러 가지 방법이 있음은 이미 소개하였다. 과연 어떠한 치료법이 최적일 것인가. 간암은 방사선에 민감한 종양으로 평가받고 있다. 특히 간암의 방사선 치료시 예후인자 분석 연구에서 방사선량이 유일한 예후 인자로 나타나,²⁶ 주변 조직을 보호하면서 선량을 높이기 위해서는 기본적으로 3-DCRT의 적용이 필수적이다.^{27,28} 대부분의 경우는 3-DCRT가 적절할 것으로 생각

되나 종양의 모양이 부정형이며 주변에 민감 장기가 근접되어 있는 경우는 IMRT가 더 효과가 좋을 것으로 생각된다. 간암의 치료에서 IGRT의 적용은 세계적으로도 아직 경험이 없어서 현 시점에서는 논의에서 제외한다.

최근에 사이버나이프가 간암의 방사선 치료에 적용되는 예가 있다. 이는 적응증을 적절하게 선별하면 매우 효과적인 방법이 될 것으로 보인다. 즉, 방사선 수술의 적응증이기도 한, 크기가 작은 구형의 단일 종양인 경우이다. 또는 간문맥혈전증 및 악성 폐쇄성 황달의 치료시, 방사선 조사의 표적물이 작은 체적이므로 이 경우도 적절할 것으로 보인다



Figure 6. Illustration of a patient with a locally advanced hepatocellular carcinoma. A huge mass shown in a pretreatment CT scan (A) has been remarkably shrunk in posttreatment CT (B).

Table 1. 각종 치료 장비의 적응증 및 경제적 측면의 비교

치료장치	3-DCRT	IMRT	Cyberknife	IGRT	Proton
치료부위	General	Brain, Head & Neck Liver Prostate	Brain: 3-4 cm Body: 5-6 cm	General	Prostate Head & Neck Brain
Dose/fraction	1.8-2.0 Gy	1.8-2.5 Gy	10 Gy	1.8-2.5 Gy	1.8-2.5 Gy
No. of Fraction	25-33	25-33	3	25-33	25-33
치료시간	5 min	15-20 min	2-3 h	10 min	20-30 min
*총치료비(만원)	1000	1500-2000	1000		IMRTx 2.4 (미국)
환자 부담(만원)	350	1500-2000	1000		
장비가격	\$1.2 x10 ⁶	\$1.5 x10 ⁶	\$4 x10 ⁶	\$4 x10 ⁶	\$40 x10 ⁶

*종양의 치료 계획에 따라 다를 수 있음.

다. 그러나 기계적인 한계점을 고려할 때 국소 진행성 간암의 경우처럼 방사선 조사의 표적물이 직경 5 cm 이상의 체적인 경우는 사이버 나이프의 적용은 치명적인 방사선 부작용을 초래할 수 있다.

최근의 발달된 방사선 치료 기술은 고가의 치료 장비, 이를 운영하는 고급 인력을 필요로 하며, 특히 최첨단의 기술을 사용할수록 치료 계획 과정에 장시간을 소요한다. 이는 표 1에 요약되어 있듯이 결국 환자가 부담하는 방사선 치료비에 반영이 되므로, 이러한 경제적인 측면을 고려할 필요가 있다. 간암 환자는 만성 간질환 자체에 대한 장기적 치료 및 간암 진단 과정에 이미 많은 비용을 소모하게 된다. 또한, 신 치료법일수록 보험 적용이 되지 않으므로 방사선 치료법의 선택에 있어서도 비용 측면을 미리 의논할 필요가 있다.

3. 간암의 방사선 치료시 발생할 수 있는 부작용에 대한 고려

간암의 방사선 치료시 선량 제한 요소로 고려되는 장기로는 간, 위장, 십이지장, 대장, 신장 등이 있다.²⁹ 간암 환자의 경우, 대부분의 경우 만성 간질환을 동반하고 있으며, 이미 알려진 간의 방사선 허용량은 이 점을 고려하지 않은 자료들이다. 더구나 항암 약물 등 다른 치료와 복합하여 방사선이 조사되므로 실제적인 간의 허용선량은 이보다 훨씬 낮다는 것이 간경변 동물 모델에서 확인된 바 있다.³⁰ 다헬스텝제도, 간은 방사선을 받는 체적이 감소할수록 허용량이 높아질 수 있으므로³¹ 이 두 요소를 세심하게 고려해야 한다. 생화학적으로 간의 예비능을 평가하는 indocyanine green 보유능도 참조 자료가 될 수 있다(표 2).

종양의 위치가 좌엽 또는, 우엽에 치우쳐 있는 경우에는 방사선에 의한 간손상 면에서는 매우 유리한 상황이나, 위장, 대장 일부가 각각 방사선에 과도하게 노출될 위험이 있다. 그 외에 간문부에 위치한 경우는 십이지장 일부, 횡경막에 가까운 위치를 치료할 때는 폐가 각각 과도한 방사선을 받을 수 있으므로 주의를 요한다. 3-DCRT의 방사선 치료 계획을 수립할 때, 이들 장기를 참조 기관으로

설정하여 이들에 투여되는 방사선량에 대한 사전 점검이 필수적인 절차이다.

Table 2. 간 예비능 및 조사 체적을 고려한 방사선 치료선량 권고안의 예²⁷

Nontumor part of liver	ICG		
	≤10%	10-20%	20-30%
<1/3	40 Gy	No RT	No RT
1/3-1/2	50 Gy	40 Gy	No RT
>1/2	60 Gy	50 Gy	40 Gy

ICG, indocyanine green; RT, radiation therapy

결 론

이상으로 간암에서 방사선 치료의 최신 지견을 요약해 보았다. 국내 호발 암이며 치명적인 간암의 치료에 방사선 치료를 적절하게 적용하면 치료 성과가 향상될 것으로 생각된다.

색인단어: 간암, 방사선 치료

참 고 문 헌

- Hall EJ. Clinical response of normal tissues. In: Hall EJ eds. Radiobiology for the radiologists. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2000:339-360.
- Stillwagon GB, Order SE, Guse C, et al. 194 hepatocellular cancers treated by radiation and chemotherapy combination: Toxicity and response: a Radiation Therapy Oncology Group Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 17:1223-1229.
- Dawson LA, McGinn CJ, Normolle D, et al. Escalated focal liver radiation and concurrent hepatic artery fluorodeoxyuridine for unresectable intrahepatic malignancies. J Clin Oncol 2000;18:2210-2218.
- Seong J, Keum KC, Han KH, et al. Combined transcatheter arterial chemoembolization and local radiotherapy of unresectable hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;43:393-397.
- Seong J, Park HC, Han KH, et al. Local radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients who failed with transcatheter arterial chemoembolization. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:1331-1335.
- Cheng JC, Chuang VP, Cheng SH, et al. Local radiotherapy with or without transcatheter arterial chemoem-

- bolization for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:435-442.
7. Seong J, Park HC, Han KH, Chon CY. Clinical results and prognostic factors in radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 158 patients. *Int J Radiation Oncology Biology Physics* 2002;55:329-336.
 8. Purdy JA. Three-dimensional conformal radiation therapy: Physics, treatment planning, and clinical aspects. In: Perez CA, Brady LW, Halperan EC, Schmidt-Urlich RK eds. Principles and practice of radiation oncology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2004:283-313.
 9. Purdy JA. Advances in three-dimensional treatment planning and conformal dose delivery. *Semin Oncol* 1997;24:655-671.
 10. Armstrong J, Raben A, Zelefsky M, et al. Promising survival with three dimensional conformal radiotherapy for non small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 1997;44:17-22.
 11. IMRT Collaboration Working Group. Intensity modulated radiation therapy: current status and issues of interest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:880-914.
 12. Mohan R, Low D, Chao KSC, et al. Intensity-modulated radiation treatment planning, quality assurance, delivery, and clinical application. In: Perez CA, Brady LW, Halperan EC, Schmidt-Urlich RK eds. Principles and practice of radiation oncology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2004:410-427.
 13. Lee P, Xia P, Quivey JM, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:12-22.
 14. Zhen W, Thomson RB, Enke CA. Intensity-modulated radiotherapy: the radiation oncologist's perspective. *Med Dosim* 2002;27:155-159.
 15. Mackie TR, Kapatoes J, Ruchala K, et al. Image guidance for precise conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:89-105.
 16. McBride WH, Withers HR. Biologic basis of radiotherapy. In: Perez CA, Brady LW, Halperan EC, Schmidt-Urlich RK eds. Principles and practice of radiation oncology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2004:96-136.
 17. Chan AW, Cardinale RM, Loeffler JS. Stereotactic irradiation. In: Perez CA, Brady LW, Halperan EC, Schmidt-Urlich RK eds. Principles and practice of radiation oncology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2004:410-427.
 18. Bellerive MR, Kooy HM, Loeffler JS. Linac radiosurgery at the Joint Center for Radiation Therapy. *Med Dosim* 1998;23:187-199.
 19. Kondziolka D, Maitz AH, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD. An evaluation of the Model C gammaknife with automatic patient positioning. *Neurosurgery* 2002;50:429-431.
 20. Kuo JS, Yu C, Petrovich Z, Apuzzo ML. The cyberknife stereotactic radiosurgery system: description, installation, and an initial evaluation of use and functionality. *Neurosurgery* 2003;53:1235-1239.
 21. Laramore GE, Philips MH. Particle beam radiotherapy: clinical perspective. In: Perez CA, Brady LW, Halperan EC, Schmidt-Urlich RK eds. Principles and practice of radiation oncology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2004:457-471.
 22. Keum WS, Seong J, Lee MJ, et al. Radiotherapy of bone metastasis from hepatocellular carcinoma. *Korean J Hepatol* 2002;8:314-311.
 23. Yamada K, Izaki K, Sugimoto K, et al. Prospective trial of combined transcatheter arterial chemoembolization and three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein thrombus in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol* 2004;57:113-119.
 24. Huang JF, Wang LY, Lin ZY, et al. Incidence and clinical outcome of icteric type hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:190-205.
 25. Zeng ZC, Tang ZY, Yang BH, et al. Radiation therapy for locoregional lymph node metastasis from hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2004;51:201-207.
 26. Park HC, Seong J, Han KH, Chon CY, Moon YM, Suh CO. Dose-response relationship in local radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol* 2002;54:150-155.
 27. Cheng SH, Lin YM, Chuang VP, et al. A pilot study of the three dimensional conformal radiotherapy in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:1025-1033.
 28. Seong J, Park HC, Han KH, et al. Clinical results of 3-dimensional conformal radiotherapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in the cirrhotic patients. *Hepatol Res* 2003;27:30-35.
 29. Cheng SH, Huang AT. Clinical radiation oncology: liver and hepatobiliary tract. In: Perez CA, Brady LW, Halperan EC, Schmidt-Urlich RK eds. Principles and practice of radiation oncology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2004:1589-1606.
 30. Seong J, Han KH, Park YN, et al. Lethal hepatic injury by combined treatment of radiation plus chemotherapy in rats with thioacetamide-induced liver cirrhosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:282-288.
 31. Niemerko A, Goitein M. Calculation of normal tissue complication probability and dose-volume histogram reduction schemes for tissues with a critical element architecture. *Radiother Oncol* 1991;20:166-176.